

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁵ : C08B 37/00, 37/14, A61K 9/16 A61K 9/34, 9/52, 9/22		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 93/19095
A1		(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 30. September 1993 (30.09.93)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/00225 (22) Internationales Anmeldedatum: 1. Februar 1993 (01.02.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 09 160.8 20. März 1992 (20.03.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Carl-Bosch- Strasse 38, D-6700 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : BAUER, Kurt, Heinz [DE/DE]; Im Finkeler 4, D-7800 Freiburg 33 (DE). BETZING, Jürgen [DE/DE]; Littenweiler Str. 40, D- 7800 Freiburg (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, FI, JP, KR, NO, RU, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.
(54) Title: CROSS-LINKED POLYSACCHARIDES, A METHOD OF MAKING THEM AND THEIR USE		
(54) Bezeichnung: VERNETZTE POLYSACCHARIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VER- WENDUNG		
(57) Abstract <p>The invention concerns polysaccharides which are cross-linked with bi-functional cross-linking agents, no longer water-soluble although still bio-degradable, and swell by between 100 and 1000 %, the swelling, which is defined as the percentage weight increase, being determined by the equation: $A = G_t - G_o / G_o \times 100$ wherein: A represents the percentage weight increase, G_o the weight of the dry polymer, and G_t the weight of the swollen, water-saturated polymer. The invention also concerns a method for the production of the cross-linked polysaccharides and the use thereof for coating or embedding pharmacologically active substances or pharmaceuticals. The invention further concerns a medicament containing a substance either coated with or embedded in one of the cross-linked polysaccharides which acts in the colon or one which can be broken down while passing through the stomach or small intestine.</p>		
(57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft mit bifunktionellen Vernetzungsmitteln vernetzte Polysaccharide, die nicht mehr wasserlöslich, aber noch bioabbaubar sind, eine Quellung zwischen 100 und 1000 % besitzen, wobei die Quellung, die Gewichtszunahme in Prozent bedeutet, durch die folgende Gleichung bestimmt wird: $A = G_t - G_o / G_o \times 100$ worin A die Gewichtszunahme in Prozent, G_o das Gewicht des trockenen Polymeren und G_t das Gewicht des gequollenen, mit Wasser gesättigten Polymeren bedeuten. Sie betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der vernetzten Polysaccharide und die Verwendung der vernetzten Polysaccharide zur Umhüllung und/oder Einbettung von Arzneiwirkstoffen oder Arzneimitteln Zubereitungen. Die Erfindung betrifft weiterhin ein Arzneimittel, das einen im Dickdarm wirkenden Wirkstoff oder einen Wirkstoff, der beim Durchgang durch den Magen oder Dünndarm abgebaut wird, umhüllt mit oder eingebettet in einem der vernetzten Polysaccharide, enthält.</p>		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfhögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	CN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	MI	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolei	VN	Vietnam
FI	Finnland				

- 1 -

Beschreibung

**VERNETZTE POLYSACCHARIDE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND
IHRE VERWENDUNG**

Die Erfindung betrifft mit bifunktionellen Vernetzungsmitteln vernetzte Polysaccharide, ein Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Beschichtung und Einbettung von Arzneimitteln und mit ihnen beschichtete und eingebettete Arzneimittel.

Die orale Darreichungsform ist eine bevorzugte Verabreichung von Arzneimitteln. Arzneimittel, die erst im Dickdarm wirken, z.B. solche, die bei chronischen Dickdarmentzündungen oder Morbus Crohn eingesetzt werden, und Arzneimittel, die normalerweise unter den physiologischen Verhältnissen im Magen oder im Dünndarm abgebaut oder verdaut werden, müssen geschützt werden, damit sie unverändert in den Dickdarm gelangen. Zu Arzneistoffen, die im Dünndarm abgebaut oder verdaut werden, zählen beispielsweise die Peptidarzneistoffe.

Es besteht daher Bedarf für einen Filmüberzug und ein Einbettungsmaterial, durch die bei peroraler Applikation der applizierte Wirkstoff beim Transport durch den Körper bis in den Dickdarm geschützt und dann dort freigesetzt wird. Peptidarzneistoffe könnten so bei oraler Anwendung vor der Zersetzung durch den Magensaft, wie auch vor Zersetzung durch Peptidasen geschützt werden. Da die Peptidasenaktivität im Dickdarm nur sehr geringfügig ist, die Resorption von Pepti-

- 2 -

den aber im Dickdarm stattfindet, wäre dies ein akzeptabler Weg für die Applikation von Peptidarzneistoffen.

Durch die natürlichen physiologischen pH-Gefälle zwischen Speichel und Magen einerseits, sowie Magen und Dünndarm andererseits ist es heute ohne besondere Schwierigkeiten möglich, Arzneiformen zu entwickeln, die ihre Wirkstoffe gezielt im Magen oder im Dünndarm freisetzen. Dies wird durch Einbetten oder Umhüllung von Arzneimitteln mit Hilfsstoffen erreicht, die bei den entsprechenden pH-Werten löslich bzw. resistent sind.

Da jedoch beim Übergang vom Dünndarm in den Dickdarm die pH-Werte nur wenig differieren, ist es erforderlich, für das Dickdarm-Targeting nach anderen brauchbaren physiologischen Unterschieden zu suchen, die sich für die Erzielung einer Dünndarmresistenz und einer Dickdarmabbaubarkeit heranziehen lassen. Mit der erfolgreichen Entwicklung neuer, dünndarmresistenter, aber dickdarmabbaubarer Hilfsstoffe könnten bisher nicht zu verwirklichende Möglichkeiten für das Dickdarm-Targeting eröffnet werden.

In der DE 40 06 521 A1 (und der ihr entsprechenden europäischen Patentanmeldung 450 176 A1) werden zuckerhaltige Polymere zur Umhüllung und Einbettung von Arzneistoffen beschrieben. Diese zuckerhaltigen Polymere werden zur Umhüllung und/oder Einbettung von oral applizierbaren pharmazeutischen Wirkstoffen verwendet und bewirken, daß die Wirkstoffe, die in den Polymeren enthalten sind, erst im Dickdarm freigesetzt werden. Die in dieser Druckschrift beschriebenen Polymere besitzen den Nachteil, daß sie kompliziert hergestellt werden müssen und mit Polyisocyanaten vernetzt sind.

- 3 -

In letzter Zeit wurde in zahlreichen Übersichtsarbeiten auf die Resorptionsmöglichkeiten im Dickdarm hingewiesen (M.L.G. Gardner (1988): Gastrointestinal absorption of intact proteins, Ann. Rev. Nutr. 8, 329 - 350; P. Gruber, M.A. Longer and J.R. Robinson (1987): Some Biological issues in oral controlled drug delivery, Adv. Drug Deliv. Rev. 1, 1 - 18; T.T. Karrarly (1989): Gastrointestinal absorption of drugs, Crit. Rev. 6 (1), 39 - 86).

Es wurden auch Studien über Arzneistoffapplikationen in den Dickdarm publiziert, die darauf hindeuten, daß sich dieser Bereich nicht nur als Zielorgan für topisch wirksame Arzneistoffe anbietet, sondern durchaus auch als Resorptionsort. So beschreibt P.R. Bieck (1987, Arzneistoffresorptionen aus dem menschlichen Dickdarm - neue Erkenntnisse, Acta Pharm. Technol. 33 (3), 109 - 114), daß mehrere über Sonden oder mittels freigabesteuernder HF-Kapseln in den Dickdarm eingebrachte Arzneistoffe, darunter die β -Rezeptorenblocker Oxprenolol und Metoprolol sowie Isosorbid-5-mononitrat, praktisch ebenso gut wie aus dem Dünndarm resorbiert werden.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, vernetzte Polysaccharide, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung und Arzneimittel zur Verfügung zu stellen, mit denen ein geschützter Arzneistofftransport durch den Magen und Dünndarm mit anschließender gezielter Freisetzung des Arzneistoffs im Dickdarm möglich ist. Erfindungsgemäß soll die lokale Applikation von Arzneistoffen in den Dickdarm, z.B. im Falle von chronischen Dickdarmentzündungen oder Morbus Crohn, und von Wirkstoffen, die normalerweise unter den physiologischen Verhältnissen im Magen oder Dünndarm abgebaut oder verdaut werden, möglich werden. Durch die vorliegende Erfindung soll die Entwicklung neuer dünndarmresistenter, aber dickdarmabbaubarer Hilfsstoffe für das Dickdarm-Targeting eröffnet werden.

Der Anmelder hat gefunden, daß die geringe mikrobielle Besiedelung der distalen Dünndarmabschnitte im Vergleich zur gut ausgebildeten Mikroflora im Caecum besonders geeignet ist, um Stoffe zu entwickeln, durch die die genannte Aufgabe gelöst werden kann.

Der Anmelder hat gefunden, daß bestimmte vernetzte Polysaccharide aufgrund ihrer enzymatischen Abbaubarkeit durch die Mikroflora des Dickdarms für den Einsatz als Filmbildner für die Entwicklung neuer dickdarmlöslicher Arzneiformen geeignet sind. Aufgrund der enzymatischen Abbaubarkeit durch die Bakterienkulturen des Dickdarms werden die Arzneistoffe dort gezielt freigesetzt.

Gegenstand der Erfindung sind mit bifunktionellen Vernetzungsmitteln vernetzte Polysaccharide, die nicht mehr wasserlöslich, aber noch bioabbaubar sind, eine Quellung zwischen 100 und 1.000 % besitzen, wobei die Quellung, die Gewichtszunahme in Prozent bedeutet, durch die folgende Gleichung bestimmt wird:

$$A = \frac{G_e - G_o}{G_o} \times 100$$

worin A die Gewichtszunahme in Prozent, G_o das Gewicht des trockenen Polymeren und G_e das Gewicht des gequollenen, mit Wasser gesättigten Polymeren bedeuten.

Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der vernetzten Polysaccharide, gemäß dem man ein Polysaccharid mit einem Molekulargewicht von 100.000 bis 10 Millionen, und zwar:

- 5 -

Galacto- mannane:	100.000 - 1 Mio.,	vorzugsweise 500.000 - 1 Mio
Laminarin:	100.000 - 1 Mio.,	vorzugsweise 500.000 - 1 Mio
Glucomannan:	100.000 - 1 Mio.,	vorzugsweise 500.000 - 1 Mio
Dextran:	100.000 - 10 Mio.,	vorzugsweise 1 Mio. - 10 Mio
Pektine:	100.000 - 500.000	
Arabino- galactan:	100.000 - 300.000	
Xylan:	100.000 - 500.000	

in einem aliphatischen Diglycidylether, einer C₄-C₁₀-aliphatischen Dicarbonsäure oder ihrem reaktiven Derivat oder einem C₄-C₁₀-aliphatischen Dialdehyd gegebenenfalls unter Zugabe eines inerten organischen Lösungs- bzw. Quellungsmit- tels suspendiert, die Suspension auf eine Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis 80°C erhitzt, zu der Suspen- sion eine katalytische Menge einer Base zugibt, das Reak- tionsgemisch bei der genannten Temperatur während einer Zeit von 1 bis 15 Stunden rührt und anschließend das quervernetz- te Polysaccharid in an sich bekannter Weise abtrennt und gegebenenfalls ein oder mehrere Male mit Wasser, Methanol oder Aceton wäscht.

Die Erfindung betrifft ebenfalls die Verwendung der vernetz- ten Polysaccharide zur Umhüllung und/oder Einbettung von Arzneiwirkstoffen oder Arzneimittelnzubereitungen und ein Arzneimittel, das einen im Dickdarm wirkenden Wirkstoff oder einen Wirkstoff, der beim Durchgang durch den Magen oder Dünndarm abgebaut wird, umhüllt mit oder eingebettet in einem der vernetzten Polysaccharide, enthält.

Der Anmelder hat überraschenderweise gefunden, daß vernetzte Polysaccharide, die im unvernetzten Zustand durch die Glyco- sidasen der Dickdarm-Mikroflora abgebaut werden und die mit bifunktionellen Vernetzungsmitteln so vernetzt worden sind, daß sie gerade nicht mehr wasserlöslich, aber noch bioabbau-

bar sind, die genannten Erfordernisse erfüllen. Bei einer zu umfangreichen Derivatisierung geht die Abbaubarkeit verloren. Dementsprechend darf das Polysaccharid erfindungsgemäß nur so verändert werden, daß gerade die Wasserlöslichkeit unterbunden wird. Dazu werden die Polysaccharide mit geeigneten Vernetzungsmitteln vernetzt. Dabei ist zu beachten, daß durch geringe Vernetzungszeiten und durch den Einsatz langkettiger Vernetzungsmittel entsprechend lockere Netzwerke entstehen, in die das Enzym eindringen und den Film enzymatisch abbauen kann.

Erfindungsgemäß können die in der folgenden Tabelle aufgeführten Polysaccharide als Ausgangspunkte für die Vernetzungen verwendet werden.

Tabelle über die erfindungsgemäß verwendeten Polysaccharide

Polysaccharid	Baustein	Abbaubarkeit	Abbauart
Galactomannan	(1,4)- β -Mannose (1,6)- α -Galactose	+++	Endoenzym Abbauprodukte: Oligosaccharide
Laminarin	(1,3)- β -Glucose	+++	Exoenzym Abbauprodukte: Oligosaccharide
Pectine	(1,4)- α -Galacturonsäure (teilw. Methyl-ester)	+++	Exoenzym Abbauprodukte: Mono-, Disaccharide
Glucomannan	(1,4)- β -Mannose (1,4)- β -Glucose	+++	Endoenzyme Abbauprodukte: Oligosaccharide
Arabinogalactan	Arabinose Galactose	+++	
Xylan	(1,4)- β -Xylopyranose	++	Exoenzym Abbauprodukte: Mono-, Disaccharide
Dextran	verzweigte Glucane: α -1,6-D-Glucose, α -1,3-Glucose (verzweigt)	+++	Exoenzym/ Endoenzym

Von den in der Tabelle aufgeführten Polysacchariden sind Galactomannan, Glucomannan und Dextran bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Galactomannan. Die erfindungsgemäß verwendeten Polysaccharide besitzen ein Molekulargewicht von 100.000 bis 10 Millionen. Das Molekulargewicht ist nicht besonders kritisch, solange die oben genannten Bedingungen erfüllt werden, das heißt daß die Polysaccharide im unvernetzten Zustand durch die Glycosidase der Dickdarm-Mikroflora abgebaut werden und nach der Vernetzung nicht mehr wasserlöslich sind. Im folgenden werden die bevorzugten und besonders bevorzugten Molekulargewichte für einige der Polysaccharide angegeben.

- 8 -

Galacto- mannane:	100.000 - 1 Mio.,	vorzugsweise 500.000 - 1 Mio
Laminarin:	100.000 - 1 Mio.,	vorzugsweise 500.000 - 1 Mio
Glucomannan:	100.000 - 1 Mio.,	vorzugsweise 500.000 - 1 Mio
Dextran:	100.000 - 10 Mio.,	vorzugsweise 1 Mio. - 10 Mio
Pektine:	100.000 - 500.000	
Arabino- galactan:	100.000 - 300.000	
Xylan:	100.000 - 500.000	

Die geeigneten Polysaccharide werden von Enzymen abgebaut. Das Endoenzym (1,4)- β -Mannase wird nachweislich von der menschlichen Dickdarmflora produziert.

Im menschlichen Dickdarm ist weiterhin die Bakteriengattung *Bacteroides* reichlich vorhanden, die ein Exo/Endoenzymsystem produziert, welches α -1,6-glycosidische Bindungen, wie sie beispielsweise in Dextran vorliegen, abbaut. Dies erklärt, warum die Dickdarm-Mikroflora nicht nur β -1,4- sondern auch α -1,6-glycosidische Bindungen spalten kann. Die erfindungsgemäß verwendeten Polysaccharide werden durch Amylasen nicht angegriffen und sind somit dünn darmstabil.

Vorzugsweise werden solche vernetzten Polysaccharide verwendet, die von Endoenzymen gespalten werden. Die Endoenzyme spalten die Polysaccharide im Inneren und relativ schnell, wodurch der Wirkstoff sofort freigesetzt wird. Mit den Exoenzymen, die am Ende der Polysaccharide angreifen, erfolgt die Spaltung langsamer.

Die genannten Polysaccharide eignen sich in unvernetzter Form als Filmüberzug oder Einbettungsmaterial nicht, da sie wasserlöslich sind und zu schnell aufgelöst und abgebaut werden. Sie werden daher erfindungsgemäß vernetzt.

Als Vernetzungsmittel können erfindungsgemäß verschiedene Reagenzien verwendet werden. Bevorzugt werden solche Vernetzungsmittel verwendet, die pharamakologisch bereits eingesetzt und als unbedenklich angesehen wurden. Die Vernetzungsmittel müssen bifunktionell sein, und Beispiele sind: aliphatische Diglycidylether wie 1,4-Butandiol diglycidylether oder 1,6-Hexandiol diglycidylether, C₁-C₄-aliphatische Dicarbonsäuren wie Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure oder ihre reaktionsfähigen Derivate wie die Säuredichloride oder Anhydride, C₄-C₁₀-aliphatische Dialdehyde wie beispielsweise Glutardialdehyd, Succindialdehyd oder Adipindialdehyd. Von diesen sind 1,4-Butandiol diglycidylether, 1,6-Hexandiol diglycidylether, Adipinsäure, Adipinsäuredichlorid und Adipinsäuredialdehyd bevorzugt. Die Vernetzungsmittel reagieren dabei mit den OH-Gruppen der Polysaccharide, und das so erhaltene Vernetzungsprodukt ist in Wasser unlöslich, jedoch in Wasser quellbar und dispergierbar und bildet qualitativ gute Filme.

Die Wasseraufnahme des vernetzten Polysaccharids, d.h. die Quellung des vernetzten Polysaccharids, wird zur Charakterisierung verwendet. Die erfindungsgemäßen vernetzten Polysaccharide besitzen eine Quellung zwischen 100 und 1.000 %, vorzugsweise zwischen 150 und 850 %. Die Quellungsbestimmung erfolgt, indem 100 mg der vernetzten Polysaccharide in Form der Polymerfilme in eine Ampulle eingewogen werden und mit 10 ml Wasser versetzt werden. Nach 1, 5, 8, 20, 48 und 73 Stunden wird der Film aus dem Wasser genommen und auf Zellostoff abgetupft und gewogen. Die Gewichtszunahme kann anhand folgender Formel errechnet werden:

$$A = \frac{G_r - G_o}{G_o} \times 100$$

worin A die Gewichtszunahme in Prozent, G_o das Gewicht des trockenen Polymeren und G_r das Gewicht des gequollenen Poly-

- 10 -

meren bedeuten. In der vorliegenden Anmeldung wird als Quellung der Wert verstanden, der erhalten wird, wenn G_e konstant ist.

Die Quellung hängt in geringfügigem Maße von dem Vernetzungsmittel ab. Sie liegt, wie oben angegeben, im allgemeinen im Bereich zwischen 100 und 1.000 %. Werden die Diepoxide verwendet, liegt sie zwischen 100 % und 800 %, vorzugsweise 200 bis 400 %. Werden Dicarbonsäuren, ihre reaktiven Derivate und Dialdehyde verwendet, liegt die Quellung zwischen 150 und 850 %, vorzugsweise bei 200 bis 550 %. Der Fachmann kann durch geeignete Vorversuche leicht feststellen, welche Mengenverhältnisse zwischen dem unvernetzten Polysaccharid und dem Vernetzungsmittel verwendet werden müssen, und ob das erhaltene vernetzte Polymere die erfindungsgemäßen Eigenschaften aufweist. Im folgenden werden als Beispiele die Verhältnisse bei der Vernetzung mit Diepoxiden und mit Dicarbonsäuren, Dialdehyden angegeben.

Vernetzungen mit Diepoxiden

Um beispielsweise bei der Vernetzung von Galactomannan mit 1,4-Butandiol diglycidylether und 1,6-Hexandiol diglycidylether (Diepoxide) zu den erwünschten Vernetzungsprodukten zu gelangen, müssen folgende Stoffmengenverhältnisse eingehalten werden. Die Stoffmengenverhältnisse sind bezogen auf die primären und sekundären OH-Gruppen der Zuckerbausteine. Die bei der Vernetzung entstehenden Produkte können aufgrund ihrer Quellung und Stabilität in Wasser und aufgrund ihrer Abbaubarkeit durch Hemicellulasen charakterisiert werden. Zu wenig vernetzte Polysaccharide zeigen zu starke Quellungen oder die Filme zerfallen. Zu stark vernetzte Polysaccharide können von den entsprechenden Enzymen nicht mehr abgebaut werden.

- 11 -

Po	DiEp	NaOH	Vern.- zeit	Quel- lung	Film- bild.	Stabil. in H ₂ O	Abbau- barkeit
1	3	0,001	140 min	800 %	ja	gering	ja
1	3	0,02	150 min	550 %	ja	+	ja
1	4	0,03	170 min	300 %	ja	gut	ja
1	5	0,04	180 min	250 %	ja	sehr gut	ja
1	5	0,06	300 min	150 %	mäßig	-	ja
1	5	0,1	300 min	< 100 %	nein	-	nein

Anmerkungen: Po = Polysaccharid, DiEp = Diepoxid; die angegebenen Verhältnisse sind Stoffmengenverhältnisse.

Alle Vernetzungsprodukte, die eine Quellung zwischen 100 % und 800 %, vorzugsweise 200 bis 400 % besitzen, werden von Hemicellulasen abgebaut. Diese Vernetzungsprodukte sind bei der Verwendung von C₄-C₁₀-Alkandiolglycidylethern bevorzugt.

Vernetzungen mit Dicarbonsäuren und Dialdehyden

Bei der Vernetzung mit Dicarbonsäuren, ihren reaktiven Derivaten und Dialdehyden müssen folgende Stoffmengenverhältnisse eingehalten werden. Die Stoffmengenverhältnisse sind bezogen auf die primären und sekundären OH-Gruppen der Zuckerbausteine. Zur Charakterisierung der erhaltenen Produkte können die Quellung in Wasser, die Filmbildungseigenschaften, die Stabilität in Wasser und die Abbaubarkeit mit Hemicellulasen benutzt werden. Zu stark vernetzte Polysaccharide können nicht mehr abgebaut werden.

- 12 -

Po	DiCbsr/ DiCbscl	DCC	4-DMAP	Vern.- zeit	Quel- lung	Film- bild.	Abbau- barkeit
1	3,8	1,3	-	24 Std.	850 %	ja	ja
1	9,5	9,5	-	24 Std.	730 %	ja	ja
1	39,7	12	-	24 Std.	630 %	ja	ja
1	5,6	6	-	48 Std.	-	nein	ja
1	0,48		1,2	12 Std.	534 %	ja	ja
1	1		2	12 Std.	360 %	ja	ja
1	2		4	20 Std.	300 %	ja	ja
1	4		8	30 Std.	160 %	nein	ja

Anmerkungen: Po = Polysaccharid, DiCbsr = Dicarbonsäure, DiCbscl = Dicarbonsäurechlorid, 4-DMAP = 4-Dimethylaminopyridin, DCC = Dicyclohexylcarbodiimid

Das wichtigste Charakterisierungsmerkmal ist die Quellung der vernetzten Produkte und die enzymatische Abbaubarkeit. Bei den mit Dicarbonsäuren vernetzten Polysacchariden ist eine starke Esterbande bei 1740 im IR zu erkennen.

Die aus den vernetzten Polysacchariden erhaltenen Filme sind in Wasser unlöslich, haben jedoch je nach Vernetzungsgrad unterschiedliche Quellungsgrade in Wasser.

Alle diese Filme sind sowohl im Freiburger-Dickdarmmikroflo-
ratest, der im folgenden beschrieben wird, als auch mit rei-
ner β -Mannanase oder anderen Exo-/Endoenzymsystemen, die im
Dickdarm vorkommen, abbaubar. Freisetzungsversuche mit ge-
ringfügig quellenden Filmen, die aus Galactomannan als Poly-
saccharid und 1,4-Butandiol diglycidylether als Vernetzer
hergestellt wurden, konnten zeigen, daß die Freisetzung
einer Farbstoffsubstanz erst nach Zugabe von dem Enzym β -
Mannanase erfolgte.

- 13 -

Von M. Saffran et al. (M. Saffran, G.S. Kumar, C. Savariar, J.C. Burnham, F. Williams and D.C. Neckers (1986): A new approach to the oral administration of Insulin and other peptide drugs, Science 233, 1081 - 1084) wurden bereits vernetzte Polyacrylate zu diesem Zweck eingesetzt. Diese haben jedoch die gewünschte Wirkung nicht gezeigt. Es war daher überraschend, daß die erfindungsgemäß zur Verfügung gestellten vernetzten Polysaccharide zu dem genannten Zweck einsetzbar waren. Die von M. Saffran et al. hergestellten vernetzten Polysaccharide waren offensichtlich zu stark vernetzt, zu wenig quellbar, so daß sie von den Reduktasen der Dickdarm-Mikroflora zu langsam abgebaut wurden.

Die Erfindung betrifft ebenfalls ein Verfahren zur Herstellung der neuen vernetzten Polysaccharide wie vorne angegeben.

Bei dem erfindungsgemäßen Verfahren wird das Polysaccharid mit dem vorne angegebenen Molekulargewicht in dem Vernetzungsmittel wie angegeben, gegebenenfalls unter Zugabe eines inerten Lösungs- bzw. Quellungsmittels wie eines aliphatischen Alkohols suspendiert. Es ist bevorzugt ohne Lösungsmittel zu arbeiten. Die erhaltene Suspension wird unter Rühren auf eine Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis 80°C, vorzugsweise bis 60°C erhitzt. Die Temperatur darf nicht so hoch gewählt werden, daß sich aus dem Polysaccharid Klumpen bilden. Zu der Suspension wird eine katalytische Menge einer Base zugegeben. Die Art der Base spielt keine besondere Rolle, und im allgemeinen werden Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Alkalicarbonate oder organische Basen wie beispielsweise 4-Dimethylaminopyridin verwendet. Es können jedoch auch andere Basen eingesetzt werden. Das Reaktionsgemisch wird dann bei Raumtemperatur oder bei einer Temperatur bis zu 80°C, vorzugsweise

- 14 -

bis 60°C, besonders bevorzugt bis 40°C, während einer Zeit von 1 bis 15 Stunden, vorzugsweise 1 bis 6 Stunden, gerührt. Anschließend wird das quervernetzte Polysaccharid in an sich bekannter Weise beispielsweise durch Zentrifugierung, Abfiltrieren usw. abgetrennt. Zur Reinigung wird es ein oder mehrere Male in an sich bekannter Weise mit Wasser gewaschen. Das Produkt wird getrocknet und kann dann direkt verwendet werden.

Die erfindungsgemäßen neuen vernetzten Polysaccharide können zur Umhüllung oder Einbettung von Arzneiwirkstoffen oder Arzneimittelzubereitungen, die gezielt lokal im Dickdarm angewendet werden sollen, oder zum Schutz von Wirkstoffen, die normalerweise unter den physiologischen Verhältnissen im Dünndarm oder im Magen abgebaut oder verdaut werden, oder auch zur Herstellung von Folien, die diese Arzneiwirkstoffe oder Arzneimittelzubereitungen enthalten, verwendet werden. Bisher mußten in solchen Fällen die entsprechenden Arzneiwirkstoffe in der Regel parenteral appliziert werden.

Es war überraschend, daß die erfindungsgemäß vernetzten Polysaccharide in einem Syntheseschritt synthetisiert werden können, den Gastrointestinaltrakt unbeschadet überstehen und im Dickdarm schnell abgebaut werden können.

Die Erfindung betrifft somit weiterhin die Verwendung der erfindungsgemäßen vernetzten Polysaccharide zur Herstellung von Filmüberzügen und Einbettungen von pharmazeutischen Wirkstoffen, die oral verabreicht werden können, und bei denen eine Wirkstofffreigabe im Dickdarm erfolgen soll. Die Arzneiwirkstoffe oder Arzneimittelzubereitungen werden mit den erfindungsgemäßen vernetzten Polysacchariden umhüllt und/oder in diese eingebettet. Die Umhüllung oder Einbettung erfolgt nach an sich bekannten Verfahren, beispielsweise für Umhüllungen in Bauer, Lehmann, Osterwald, Rothgang; Überco-

gene Arzneiformen, Wiss. Verlagsges. Stuttgart, 1988, und für Einbettungen in Bauer, Frömming, Führer: Pharmazeut. Technologie, 3. Aufl., G. Thieme Verlag Stuttgart, 1991, Seiten 278, 353 und 358 beschrieben.

Beispielsweise können Granulate, Pellets, Tabletten usw. in an sich bekannter Weise hergestellt werden.

Als Wirkstoffe, die vorzugsweise mit den erfindungsgemäßen vernetzten Polysacchariden formuliert werden können, kommen beispielsweise solche Arzneiwirkstoffe in Frage, die im Magen oder Dünndarm abgebaut oder verdaut werden und deshalb peroral in der Vergangenheit nicht appliziert werden konnten, und Arzneimittel, die erst im Dickdarm wirken sollen, wie Arzneimittel, die gegen Dickdarmkrankheiten wirken, und Peptidarzneimittel. Beispiele sind: Peptide, Herz-Kreislauf-Therapeutika, Antirheumatika/Analgetika, Mittel zur Therapie von Dickdarmerkrankungen wie Morbus Crohn und Colitis Ulcerosa, Antiasthmatica, Antifibrinolytika, Antihämorrhagika, Antitumormittel, Enzympräparate, Antibiotika, Antimykotika, Substanzen mit Wirkung auf das Zentralnervensystem.

Beispiele für Peptidwirkstoffe sind: ACTH (Adrenocorticotropes Hormon), Corticostatin, Calcitonin, Insulin, Oxytocin, Somatostatin und Analoga, LHRH-Analoga, Bombesin-Analoga, Cholecystokinin und Derivate, Endothelin und Analoga, Thrombin-Inhibitoren, Peptide Growth Factors (z.B. IGF, EGF, NGF), Magainine (PGS peptides), Gastrin-Analoga, Bradykinin-Analoga, Parathormon-Analoga, Neurokinin und Analoga, VIP und Analoga, ANP (Atriales natriuretisches Peptid) und Analoga, Neokytotrophin und Analoga, Angiotensin-Analoga, Enkephaline, Dynorphine, Dermorphine, Deltorphine, Renin-inhibierende Peptide, Tumor-Growth-Factor-Peptide, MSH (Melanocyte Stimulating Hormone)-Analoga, Mitotoxine, Tyr-

- 16 -

phostine, Chromogranin A, Thymopentin, TRH und Analoga, Substanz-P, Tuftsin, Fibronectin, und peptidische Immunmodulatoren wie Cyclosporin A, FK 506, Neuropeptid Y und NPK.

Erfindungsgemäß werden bevorzugt biotechnologisch hergestellte Peptide, insbesondere niedrige Peptide, verwendet.

Zur Prüfung der dickdarmabbaubaren vernetzten Polysaccharide und der erhaltenen Arzneimittel wurde der Mikrofloratest von A. Sarlikiotis (A. Sarlikiotis, J. Betzing, Ch. Wohlschlegel und K.H. Bauer (1992): A new in-vitro method for testing colon targeting drug delivery systems or excipients, im Druck: Pharmaceutical and Pharmacological Letters, Springer Verlag International) verwendet.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

Vernetzung von Galactomannan mit 1,4-Butandioldiglycidylether

2,0 g sprühgetrocknetes Galactomannan wird in einem verschließbaren Erlenmeyerkolben in 26,7 g 1,4-Butandioldiglycidylether suspendiert. Diese Suspension wird auf 50°C erhitzt. Nach dem Erreichen dieser Temperatur (10 min) wird vorsichtig 3,5 ml 0,2 N NaOH zugetropft. Dabei sollte keine oder nur eine geringe Klumpenbildung auftreten. Dieses Reaktionsgemisch läßt man bis zum Ende der Reaktionszeit bei 50°C rühren. Nach Beendigung der Reaktion wird die Suspension zum Abtrennen des Polymers zentrifugiert. Das abzentrifugierte quervernetzte Polysaccharid wäscht man anschließend mehrmals mit Wasser. Zur weiteren Aufreinigung spült man das Polymer mit Aceton, wobei ein längeres Rühren in Aceton von

- 17 -

Nutzen ist. Das so erhaltene vernetzte Galactomannan ist mit Hilfe eines Ultraturrax in Wasser dispergierbar. Aus solchen wässrigen Dispersionen lassen sich qualitativ gute Filme herstellen. Die Mindestfilmbildungstemperatur liegt bei ca. 50°C, der Quellungsgrad bei 400 bis 600 %.

Beispiel 2

Vernetzung von Galactomannan mit 1,6-Hexandioldiglycidyl-ether

2,0 g sprühgetrocknetes Galactomannan wird in einem verschließbaren Erlenmeyerkolben in 26,7 g 1,6-Hexandioldiglycidylether suspendiert. Diese Suspension wird auf 50°C erhitzt. Nach dem Erreichen dieser Temperatur (10 min) wird vorsichtig 3,5 ml 0,2 N NaOH zugetropft. Dabei sollte keine oder nur eine geringe Klumpenbildung auftreten. Dieses Reaktionsgemisch läßt man bis zum Ende der Reaktionszeit bei 50°C rühren. Nach Beendigung der Reaktion wird die Suspension zum Abtrennen des Polymers zentrifugiert. Das abzentrifugierte quervernetzte Polysaccharid wäscht man anschließend mehrmals mit Wasser. Zur weiteren Aufreinigung spült man das Polymer mit Aceton, wobei ein längeres Rühren in Aceton von Nutzen ist. Das so erhaltene vernetzte Galactomannan ist mit Hilfe eines Ultraturrax in Wasser dispergierbar. Aus solchen wässrigen Dispersionen lassen sich qualitativ gute Filme herstellen. Die Mindestfilmbildungstemperatur liegt bei ca. 50°C, der Quellungsgrad liegt bei 400 bis 600 %.

Beispiel 3Vernetzung mit Adipinsäure

- (a) 2,0 g sprühgetrocknetes Galactomannan wird in einem Rundkolben in 20,0 ml absolutiertem Chloroform suspendiert. Zu dieser Suspension gibt man einen Unterschuß von 29,0 g Adipinsäure und 41,0 g Dicyclohexylcarbodiimid als wasserbindendes Reagenz. Diese Dispersion kocht man unter Rückfluß bei 60°C 48 Stunden. Anschließend wird die Suspension mit einer Nutsche abgesaugt und im Soxhletverfahren 24 Stunden mit ca. 500 ml heißem Methanol behandelt zur Entfernung des gebildeten Harnstoffderivats. Das so erhaltene Polysaccharidprodukt ist in Wasser unlöslich, aber mit Enzymlösung abbaubar. Der Quellungsgrad liegt bei ca. 400 bis 600 %.
- (b) 2,0 g sprühgetrocknetes Galactomannan wird in einem Rundkolben in 20 ml Dimethylformamid suspendiert. Zu dieser Suspension gibt man 6,1 g Adipinsäuredichlorid. Anschließend setzt man eine dem Säurechlorid äquivalente Menge von 8,1 g 4-Dimethylaminopyridin zu. Anschließend erhitzt man das Reaktionsgemisch auf 60°C. Bei dieser Temperatur beläßt man den Ansatz ca. 15 Stunden. Das so erhaltene Produkt saugt man mit einer Nutsche ab und reinigt es im Soxhletverfahren mit ca. 500 ml heißem Methanol über mehrere Stunden. Der Quellungsgrad beträgt 400 bis 600 %.

Beispiel 4Vernetzung mit Succindialdehyd

2,0 g sprühgetrocknetes Galactomannan wird in einem Rundkolben in 14,19 g Succindialdehyd suspendiert. Zu dieser Suspension gibt man eine entsprechende Menge Dicyclohexylcarbodiimid als wasserbindendes Mittel, und des weiteren als Katalysator 3,0 g Ammoniumnitrat. Als Katalysator können auch wasserfreie Mineralsäuren wie Schwefelsäure oder auch 2,4-Dinitrobenzoesäure verwendet werden. Dieser Reaktionsansatz wird bei 50°C gut verschlossen ca. 15 Stunden gerührt. Das so erhaltene Produkt wird abgenutscht und mit Hilfe eines Soxhlet 24 Stunden mit ca. 500 ml-heißem Methanol behandelt. Das so gereinigte Produkt wird bei 50°C im Trockenschrank getrocknet. Der Quellungsgrad beträgt 300 bis 500 %.

Patentansprüche

1. Mit bifunktionellen Vernetzungsmitteln vernetzte Polysaccharide, die nicht mehr wasserlöslich, aber noch bioabbaubar sind, eine Quellung zwischen 100 und 1.000 % besitzen, wobei die Quellung, die Gewichtszunahme in Prozent bedeutet, durch die folgende Gleichung bestimmt wird:

$$A = \frac{G_e - G_o}{G_o} \times 100$$

worin A die Gewichtszunahme in Prozent, G_o das Gewicht des trockenen Polymeren und G_e das Gewicht des gequollenen, mit Wasser gesättigten Polymeren bedeuten.

2. Vernetzte Polysaccharide nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Polysaccharid Galactomannane, Laminarin, Pectine, Arabinogalactane, Xylane, Dextrane oder Glucomannane enthalten.

3. Vernetzte Polysaccharide nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit aliphatischen Diglycidylethern, C_4 - C_{10} -aliphatischen Dicarbonsäuren oder ihren reaktiven Derivaten oder C_4 - C_{10} -aliphatischen Dialdehyden vernetzt sind.

4. Vernetzte Polysaccharide nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie mit 1,4-Butandioldiglycidylether, 1,6-Hexandioldiglycidylether, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure oder ihren reaktiven Derivaten, Succindialdehyd, Glutardialdehyd oder Adipindialdehyd vernetzt sind.

5. Verfahren zur Herstellung der vernetzten Polysaccharide nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Polysaccharid mit einem Molekulargewicht von 100.000 bis 10 Millionen in einem aliphatischen Diglycidylether, einer C₄-C₁₀-aliphatischen Dicarbonsäure oder ihrem reaktiven Derivat oder einem C₄-C₁₀-aliphatischen Dialdehyd gegebenenfalls unter Zugabe eines inerten organischen Lösungs- bzw. Quellungsmittels suspendiert, die Suspension auf eine Temperatur im Bereich von Raumtemperatur bis 80°C erhitzt, zu der Suspension eine katalytische Menge einer Base zugibt, das Reaktionsgemisch bei der genannten Temperatur während einer Zeit von 1 bis 15 Stunden rührt und anschließend das quervernetzte Polysaccharid in an sich bekannter Weise abtrennt und gegebenenfalls ein oder mehrere Male mit Wasser, Methanol oder Aceton wäscht.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Polysaccharid ein Galactomannan, Laminarin, ein Pectin, ein Arabinogalactan, ein Xylan, ein Dextran oder ein Glucomannan verwendet wird.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, daß ein Vernetzungsmittel, ein aliphatischer Diglycidylether, eine C₄-C₁₀-aliphatische Dicarbonsäure oder eines ihrer reaktiven Derivate oder ein C₄-C₁₀-aliphatischer Dialdehyd verwendet wird.

8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als Vernetzungsmittel 1,4-Butandiol-diglycidylether, 1,6-Hexandiol-diglycidylether, Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure oder ihre reaktiven Derivate, Succindialdehyd, Glutardialdehyd oder Adipindialdehyd verwendet wird.

- 22 -

9. Verfahren nach mindestens einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Base Natriumhydroxid oder 4-Dimethylaminopyridin verwendet wird.

10. Verwendung der vernetzten Polysaccharide nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 4 zur Umhüllung und/oder Einbettung von Arzneiwirkstoffen oder Arzneimitteln Zubereitungen.

11. Arzneimittel, dadurch gekennzeichnet, daß es einen im Dickdarm wirkenden Wirkstoff oder einen Wirkstoff, der beim Durchgang durch den Magen oder Dünndarm abgebaut wird, umhüllt mit oder eingebettet in einem der vernetzten Polysaccharide nach einem der Ansprüche 1 bis 4 enthält.

12. Arzneimittel nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß es als Wirkstoff ein Peptidarzneimittel enthält.

13. Arzneimittel nach Anspruch 11 oder 12, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Tabletten, einem Granulat oder Kapseln vorliegt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/00225

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.⁵ C08B37/00; C08B37/14; A61K9/16; A61K9/34
A61K9/52; A61K9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.⁵ C08B ; A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, No. 1 Columbus, Ohio, US; abstract No. 5355m, SANCHEZ-CHAVES M & ARRANZ F. 'Crosslinked dextran polymers by reaction with acid dimethyl esters and dichlorides'	1-4
X	see abstract & AN. QUIM., SER. C vol. 82, No. 1, 1986, SPAIN pages 37 - 45	5-8
	./.	

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 May 1993 (14.05.93)

Date of mailing of the international search report

3 June 1993 (03.06.93)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 93/00225

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP,A,0 095 968 (CNRS) 7 December 1983 see page 3, line 1 - line 25 see page 5, line 29 - page 6, line 5 see page 8, line 9 - line 12 see examples 3,6 see page 14, line 32 - page 15, line 11 see claims 1,7,14</p>	<p>1-8, 10-13</p>
X	<p>EP,A,0 077 956 (TANABE SEIYAKU CO.) 4 May 1983 see page 5, line 17 - page 6, line 16 see page 7, line 18 - line 24 see page 12, line 4 - line 23 see example 2; table 4 see claims 1,9-11</p>	<p>1,2 10-13</p>
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, No. 199 (C-359)(2255) 1986 & JP,A,61 040 302 (NICHIDEN KAGAKU K.K.) 26 February 1986</p>	<p>1-3</p>
Y	<p>see abstract</p>	<p>10-13</p>
Y	<p>POLYMER PREPRINTS vol. 30, No. 1, 1989, USA pages 480 - 481 C. M. LANCASTER & M. A. WHEATLEY 'Drug delivery to the colon: polymer susceptibility to degradation by colon contents'</p>	<p>10-13</p>
Y	<p>WO,A,9 116 881 (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY HEBREW UNIVERSITY JERUSALEM) 14 November 1991 see abstract see page 16, line 20 - line 23 see example 5A2 see claims 1-3,11-33</p>	<p>10-13</p>

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

EP 9300225
SA 70450

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

14/05/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0095968	07-12-83	FR-A- 2527438	02-12-83
		JP-B- 4024091	24-04-92
		JP-A- 58214336	13-12-83
		US-A- 4780321	25-10-88
EP-A-0077956	04-05-83	JP-B- 1032206	29-06-89
		JP-C- 1548436	09-03-90
		JP-A- 58067616	22-04-83
WO-A-9116881	14-11-91	AU-A- 8087791	27-11-91
		EP-A- 0527942	24-02-93

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 93/00225

I. KLASSIFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben) ^a		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
Int.Kl. 5 C08B37/00; A61K9/52;	C08B37/14; A61K9/22	A61K9/16; A61K9/34
II. RECHERCHIERTE SACHGEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff ⁷		
Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole	
Int.Kl. 5	C08B ; A61K	
Recherchierte nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen ⁸		
III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN ⁹		
Art. ^o	Kennzeichnung der Veröffentlichung ¹¹ , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile ¹²	Betr. Anspruch Nr. ¹³
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 1 Columbus, Ohio, US; abstract no. 5355m, SANCHEZ-CHAVES M & ARRANZ F. 'Crosslinked dextran polymers by reaction with acid dimethyl esters and dichlorides'	1-4
X	siehe Zusammenfassung & AN. QUIM., SER. C Bd. 82, Nr. 1, 1986, SPAIN Seiten 37 - 45 --- -/-	5-8
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>^o Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen ¹⁰ :</p> <p>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist</p> <p>"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)</p> <p>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht</p> <p>"V" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist</p> <p>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden</p> <p>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann nahelegend ist</p> <p>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist</p> </div> </div>		
IV. BESCHEINIGUNG		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absenddatum des internationalen Recherchenberichts	
14. MAI 1993	03.06.93	
Internationale Recherchenbehörde	Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten	
EUROPAISCHES PATENTAMT	MAZET J.-F.	

III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN (Fortsetzung von Blatt 2)		
Art °	Kenzeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	<p>EP,A,0 095 968 (CNRS) 7. Dezember 1983 siehe Seite 3, Zeile 1 - Zeile 25 siehe Seite 5, Zeile 29 - Seite 6, Zeile 5 siehe Seite 8, Zeile 9 - Zeile 12 siehe Beispiele 3,6 siehe Seite 14, Zeile 32 - Seite 15, Zeile 11 siehe Ansprüche 1,7,14</p>	1-8, 10-13
X	<p>EP,A,0 077 956 (TANABE SEIYAKU CO.) 4. Mai 1983 siehe Seite 5, Zeile 17 - Seite 6, Zeile 16 siehe Seite 7, Zeile 18 - Zeile 24 siehe Seite 12, Zeile 4 - Zeile 23 siehe Beispiel 2; Tabelle 4 siehe Ansprüche 1,9-11</p>	1,2, 10-13
X	<p>PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 10, no. 199 (C-359)(2255) 1986 & JP,A,61 040 302 (NICHIDEN KAGAKU K.K.) 26. Februar 1986</p>	1-3
Y	<p>siehe Zusammenfassung</p>	10-13
Y	<p>POLYMER PREPRINTS Bd. 30, Nr. 1, 1989, USA Seiten 480 - 481 C. M. LANCASTER & M. A. WHEATLEY 'Drug delivery to the colon: polymer susceptibility to degradation by colon contents'</p>	10-13
Y	<p>WO,A,9 116 881 (YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY HEBREW UNIVERSITY JERUSALEM) 14. November 1991 siehe Zusammenfassung siehe Seite 16, Zeile 20 - Zeile 23 siehe Beispiel 5A2 siehe Ansprüche 1-3,11-33</p>	10-13

ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

EP 9300225
SA 70450

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

14/05/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0095968	07-12-83	FR-A- 2527438	02-12-83
		JP-B- 4024091	24-04-92
		JP-A- 58214336	13-12-83
		US-A- 4780321	25-10-88
EP-A-0077956	04-05-83	JP-B- 1032206	29-06-89
		JP-C- 1548436	09-03-90
		JP-A- 58067616	22-04-83
WO-A-9116881	14-11-91	AU-A- 8087791	27-11-91
		EP-A- 0527942	24-02-93

EPO FORM P003

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82